

Глава 39

ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

- 39.1 Заболеваемость трофобластической болезнью
- 39.2 Классификация трофобластической болезни
- 39.3 Пузырный занос (классификация, диагностика, лечение)
- 39.4 Хориокарцинома (клиника, диагностика, лечение)
- 39.5 Использованная литература – 7 источников

39.1 Заболеваемость трофобластической болезнью

Согласно существующей сегодня концепции, трофобластическая болезнь (ТБ) является следствием цепи последовательных морфологических изменений от простого пузырного заноса (ПЗ) до хориокарциномы (ХК), сопровождаемых соответствующими биологическими и клиническими признаками.

Трофобластическая болезнь – сравнительно редкое заболевание. Судить об ее истинной частоте трудно потому, что в многочисленных сообщениях приводятся преимущественно госпитальные данные о числе зарегистрированных трофобластических опухолей по отношению к числу беременностей или родов, или даже по отношению ко всем больным со злокачественными опухолями женских половых органов. Согласно данным экспертов ВОЗ (Женева, 1985), на 1000 родов приходится один пузырный занос, значит в мире при ежегодном рождении 126 млн. детей можно ожидать 126 тысяч случаев пузырного заноса. Приблизительно у двух из 100 тыс. женщин вслед за родами и в той же пропорции после аборта возникает хориокарцинома.

По определению Экспертной комиссии ВОЗ (1985), трофобластические болезни – это либо опухоли, либо состояния, предрасполагающие к их развитию. Эти опухоли уникальны тем, что представляют собой аллотрансплантаты, возникающие из продукта зачатия и, в случае злокачественной трансформации, прорастающие в ткани материнского организма (матку) и дающие метастазы. Поскольку эти опухоли связаны с беременностью, они поражают женщин детородного возраста в тот период, когда их социальные нагрузки наиболее велики в семье и в обществе.

Данные статистических исследований не обнаруживают заметного увеличения заболеваемости трофобластическими болезнями. Среди онкогинекологических заболеваний частота ТБ варьирует от 0,1 до 3,6% (Lewis J.L., 1996). По данным научной группы ВОЗ (1985), ежегодно в химиотерапии по поводу ХК или инвазивного ПЗ нуждаются 20000 больных, но эти цифры, по-видимому, занижены и число таких больных может достигать 40000 в год и больше.

Приблизительно 80% больных ТБ составляют больные ПЗ, 15% – инвазивным ПЗ и на долю ХК приходится 5%. ХК ассоциируется с указаниями в анамнезе с ПЗ в 50%, с абортами – 25%, срочными родами – 20% и внематочной беременностью – в 5% наблюдений (Sugarman S., Kavnagh J., 1994).

В некоторых эпидемиологических исследованиях показано важное значение географических различий в частоте ТБ, она существенно варьирует в этнических группах разных стран и достаточно четко коррелирует с социально-экономическим статусом и укладом жизни женского населения.

В США один случай болезни приходится на 600-2000 беременностей, то в Европе один ПЗ падает на 2000-3000 (Weed J., Woodward K. et. al., 1982; Lansac J., 1974; Bremond A., 1977).

В странах Латинской Америки данные популяционных исследований свидетельствуют о показателе 0,2 на 10000 беременностей, такой же показатель получен из стран Европы (Rolon P., De Lopez B., 1979). В Японии этот показатель выше в 4,5 раза (0,83 на 10000 беременностей) (Takeuchi S., 1982).

ТБ наиболее часто встречается среди населения стран Азии и Юго-востока. По данным Husselein et. al., (1975), в восточно-азиатских странах ТБ встречается в 30-40

раз чаще, чем в Европе, при этом в структуре ТБ ХК наблюдается соответственно – у 70% и 42% больных.

Таким образом, учитывая отсутствие контролируемых эпидемиологических исследований, с большой долей достоверности можно полагать, что заболеваемость ТБ в странах мира, по всей вероятности, может достигать 150 тыс. случаев, поэтому будет справедливым утверждение, что ТФБ не является таким уж редким заболеванием, как это принято традиционно думать. А, если учесть, что заболевают в подавляющем большинстве случаев женщины в детородном возрасте, то эта проблема переходит в ранг серьезной медико-социальной проблемы и требует участия государственных структур с решением вопросов охраны материнства, внутрисемейных отношений, медицинской реабилитации, возвращения больных к труду.

Сложилось единое мнение, что возраст больных ТБ определяется началом половой жизни, ее продолжительностью и существующей вероятностью зачатия. Так, с угасанием репродуктивной функции у женщин, имевших в прошлом беременности, риск развития ХК, хотя и резко снижается, однако не исчезает полностью даже во время менопаузы (Malmstrom H., Brunner J., Hogberg T., 1996).

Хотя это заболевание встречается на протяжении всей активной жизни женщины – от 15 до 75 лет, большинство авторов едины во мнении, что ТБ – удел молодого возраста. Риску заболевания ХК наиболее подвержены женщины с большим числом беременностей, особенно если они заканчивались родами. Отмечена связь между ХК и большим числом прерванных беременностей. Закономерность развития заболевания проявлялась в том, что риск ХК был в 21, 32 и 34 раза выше у женщин соответственно с одной, двумя и тремя прервавшимися беременностями в сравнении с теми, у которых беременность оканчивалась нормальными родами.

Процент случаев ХК, которым предшествовал ПЗ, варьирует в широких пределах – от 29% до 83%. Высокий процент возникновения ХК после ПЗ является доказательством того, что ПЗ – мощный фактор риска возникновения опухоли. В целом риск развития ХК после ПЗ примерно в 1000 раз выше, чем после нормальных родов (Bagshawe K., Wilson H., et. al., 1973).

В последние годы все чаще появляются данные в литературе, свидетельствующие о значительной роли генетических факторов в развитии ХК. В тех случаях, когда ХК развивается после нормальных родов, многие считают, что продукт зачатия, из которого развивается злокачественная опухоль, является диплоидным и гетерозиготным с гаплоидным генетическим вкладом от каждого из родителей. Беременности, после которых возникла ХК, заканчиваются рождением равного числа плодов женского и мужского пола. Следовательно, ХК может развиваться при полном ПЗ из андрогенного диплоидного продукта зачатия любого пола.

Нет определенных доказательств связи между группами крови или типами HLA и частотой заболеваемости ХК (Kohorn E., Kardana A., Cole L., 1996).

Не установлено зависимости между заболеваемостью ТБ и такими факторами риска, как образ жизни и питания, профессии, курения, образования и массы тела.

Таким образом, перечисленные данные должны настораживать клинициста на возможность выявления ХК у женщин, обнаруживающих определенные, проверенные временем и опытом факторы риска. Это, прежде всего наличие в анамнезе беременности, отягощенной ПЗ или указание на семейную принадлежность к ПЗ, проживание на эндемичной по ТБ территории и зачатие в позднем возрасте.

ХК является следствием дефекта яйцеклетки, причины развития которого, остаются во многом не известны. Вероятно, значимы такие факторы как недостаточность питания, генетические нарушения, оральная контрацепция, вирусные инфекции, овуляции с удлинением фолликулярной фазы или неадекватной лютеиновой фазой.

39.2 Классификация трофобластических болезней (ВОЗ, 1975 г.) (по клиническим формам)

1. Синцитиома (синцитиальный эндометрит) – характеризуется воспалительными изменениями эндометрия и миометрия, инфильтрацией их трофобластическими элементами, но с низкой злокачественностью.

2. Пузырный занос (ПЗ) – плодное яйцо превращается в гроздевидный конгломерат, в котором каждый из пузырьков является измененной ворсиной хориона. Ворсины отечны, не содержат сосудов, синцитий и цитотрофобласт гиперплазированный, имеют кистозную дегенерацию стромы. Поверхность ворсин покрыта одним-двумя рядами клеток кубической или призматической формы с единичными элементами синцитиотрофобласта. Некоторые опухоли имеют атипичное строение: беспорядочно расположены цитотрофобластические клетки, имеется их полиморфизм. Различают два вида пузырного заноса – полный и частичный. Полный ПЗ характеризуется отсутствием плода, выраженным отеком или увеличением плацентарных ворсин с отчетливой гиперплазией обоих слоев трофобласта. Отечные ворсины приводят к формированию центральной цистерны с одновременным сдавливанием материнской соединительной ткани, которая из-за этого утрачивает васкуляризацию. Частичный ПЗ отличается наличием плода, который имеет тенденцию к ранней гибели. Ворсины плаценты частично отечны, что ведет к образованию цистерны и частичной гиперплазии трофобласта, вовлекающей только синцитиотрофобласт. Неповрежденные ворсины выглядят нормально, а их васкуляризация исчезает вслед за гибелью плода.

3. Инвазивный (деструктурирующий) ПЗ – опухоль или опухолевидный процесс с инвазией миометрия, гиперплазией трофобласта и сохранением плацентарной структуры ворсин. Возникает обычно в результате полного ПЗ, но бывает и на фоне частичного. В хориокарциному (ХК) прогрессирует не часто; может метастазировать, но не проявляет прогрессии истинного рака, может даже спонтанно прогрессировать. Не рекомендуется применять ранее существовавшие термины: “злокачественный ПЗ”, “деструктурирующий ПЗ”.

4. Хориокарцинома (ХК) – карцинома, возникающая из обоих слоев трофобласта, т.е. из цитотрофобласта и синцитиотрофобласта. Плод может родиться живым или мертвым, возможно, будет произведен аборт на разных сроках, или беременность будет эктопической, или предшественником ХК явится пузырный занос. От термина “хорионэпителиома” в настоящее время решено отказаться.

39.3 Пузырный занос (клиника, диагностика и лечение)

Чаще всего пузырный занос проявляется в виде маточного кровотечения и напоминает самопроизвольный аборт, больных направляют в гинекологическое отделение и производят им выскабливание матки. Иногда при казалось бы нормальном развитии беременности у женщин, не желающих сохранить беременность, пузырный занос удаляют при

выскабливании матки и, таким образом, он является случайной находкой. При современных возможностях диагностики пузырный занос может распознан до эвакуации его из матки.

Клиническая картина при пузырных заносах не всегда отчетливо выражена. Наиболее характерные симптомы пузырного заноса – кровянистые выделения из половых путей, боли внизу живота, токсикоз, несоответствие размеров матки предполагаемому сроку беременности. Кровянистые выделения из половых путей встречаются у 80-100% больных и являются первым признаком заболевания. У некоторых больных при непродолжительном латентном периоде начало кровотечения может совпадать со сроком очередной менструации. При пузырном заносе кровянистые выделения чаще всего напоминают таковые при прервавшейся беременности, в связи с чем проводят неоправданное лечение. Второй, более редкий симптом – боли внизу живота различного характера, у некоторых больных они могут быть первым проявлением заболевания. Клиническое течение пузырного заноса может осложниться токсикозом. Имеет место несоответствия предполагаемого срока беременности и действительных размеров матки, что является неблагоприятным прогностическим признаком пузырного заноса. Полость матки расширяется вследствие разрастаний хориона и скопления крови. Сопровождается значительным увеличением уровня ХГ, т.к. обусловлено бурным ростом трофобласта. В 27% случаев наблюдается преэклампсия, несмотря на то, что преэклампсия часто ассоциируется с гипертензией, протеинурией и гиперрефлексией, судороги встречаются достаточно редко. Обычно развивается у больных с большим размером матки и высоким уровнем ХГ. Диагноз ПЗ должен приниматься в расчет даже при наличии преэклампсии в раннем сроке.

Рвота – требует проведения инфузионной и антиэметической терапии и встречается у 25% больных, чаще при чрезмерном увеличении матки и высоких уровнях ХГ. Тяжелые электролитные нарушения могут требовать интенсивной терапии.

Гипертиреозидизм – клинические проявления отмечаются у 7% больных с полным ПЗ. Появляются жалобы на тахикардию, субфебрильную температуру, тремор. Диагноз может быть подтвержден определением тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) в крови. Лабораторные проявления гипертиреозидизма могут быть выявлены и без указанных симптомов, обычно они восстанавливаются после эвакуации ПЗ. Если подозревается гипертиреозидизм, необходимо назначать бета-адреноблокаторы перед вводимой анестезией для эвакуации ПЗ, потому что анестезия и хирургическая манипуляция могут вызвать тиреоидный криз – гипертермия, возбуждение, судороги, предсердная фибрилляция, сердечно-сосудистый шок. Применение бета-адреноблокаторов препятствует развитию многих симптомов либо способствует их быстрой регрессии. Некоторые авторы считают, что повышенные уровни ХГ являются стимуляторами функции щитовидной железы, так как установлена положительная корреляция между уровнем ХГ и T_3 , T_4 .

Респираторный дистресс встречается у 2% больных с полным ПЗ. Чаще всего больные жалуются на боли в грудной клетке, диспноэ, тахипноэ, тахикардию, может отмечаться тяжелая форма респираторного дистресса после эвакуации ПЗ. Симптомы обратимы в течение 72 часовой кардиотропной терапии, их следует дифференцировать с сердечно-сосудистыми осложнениями тиреоидного криза, токсемией, синдромом массивных инфузий.

Текалютеиновые кисты яичников – кисты более 6 см в диаметре, встречаются у 50% больных полным ПЗ. Кисты содержат жидкость янтарного цвета или серозно-геморрагического характера, обычно билатеральные, многокамерные. Их развитие

обусловлено высоким уровнем ХГ и пролактина. Обычно развиваются у больных со значительным повышением уровня ХГ крови. После эвакуации ПЗ спонтанная регрессия отмечается в течение 4-8 недель. При больших размерах кист может быть проведена декомпрессия путем лапароскопической и трансабдоминальной аспирации для облегчения симптомов компрессии.

Принято считать, что лютеиновые кисты яичников – вторичное явление, зависящее от гиперфункции передней доли гипофиза, вызванной действием гонадотропных гормонов. Об истинной частоте лютеиновых кист яичников судить довольно трудно, так как нет единых критериев в оценке патологических образований в области яичников. Лютеиновыми кистами следует считать увеличение яичников более, чем до 8 см в диаметре. При удалении и гистологическом исследовании новообразований яичников небольших размеров нередко оказывается, что это фолликулярные кисты или поражения другого характера.

При сравнении частоты возникновения лютеиновых кист у больных с различными исходами заболевания установлено, что у больных, имевших лютеиновые кисты яичников, прогрессирование заболевания наблюдалось у 49,4%, а из тех, у кого лютеиновых кист не было, только у 36,9%. Следовательно, наличие лютеиновых кист яичников у больных с пузырьным заносом, является не благоприятным прогностическим признаком. Обратное развитие лютеиновых кист происходит преимущественно в течение 3 месяцев после эвакуации пузырьного заноса. Злокачественные опухоли трофобласта развивались у больных, у которых пузырьный занос был удален при сроке беременности до 12 недель. Пузырный занос предшествует развитию деструктирующего пузырьного заноса и хориокарциномы до 8-10% случаев.

При частичном ПЗ чаще всего отмечают клинические симптомы, характерные для неполного аборта или неразвивающейся беременности, диагноз устанавливается на основании гистологического исследования соскоба.

В качестве критерия возможности злокачественного течения заболевания можно использовать гистологическую форму пузырьного заноса, отличающуюся различной степенью выраженности при пролиферативных процессах в хориальном эпителии. Частота злокачественного течения заболевания после удаления пузырьного заноса незначительно различалась у больных с различными гистологическими формами пузырьного заноса. В связи с этим, гистологическая форма пузырьного заноса не может служить критерием для прогнозирования исхода заболевания.

В связи с этим представляется необходимым выделять среди больных, перенесших пузырьный занос, тех женщин у которых вероятность злокачественной трансформации наиболее высока. Таких лиц выявляют путем установления неблагоприятных прогностических признаков, так называемых факторов риска, т.е. различных анамнестических, клинических, лабораторных показателей, служащих фоном для развития злокачественных новообразований.

Выделены шесть неблагоприятных в прогностическом отношении клинических признаков, которые значительно чаще наблюдались у больных с прогрессированием заболевания, чем у больных, у которых отмечен благоприятный исход:

1. Возраст больных более 40 лет.
2. Позднее начало менструации.
3. Большое число беременностей.
4. Завершение беременности родами, предшествовавшей пузырьному заносу.

5. Несоответствие размеров матки (большие размеры) предполагаемому сроку беременности.

6. Наличие лютеиновых кист яичников.

Риск злокачественной трансформации пузырного заноса возрастает только у тех больных, у которых отмечены три и более из указанных признаков, а также сочетание таких признаков, как несоответствие размеров матки предполагаемому сроку беременности и наличие лютеиновых кист яичников.

Из больных, у которых выявлены три неблагоприятных признака и более, прогрессирование наблюдалось у $55,9 \pm 4,6\%$, а из тех, у кого отмечены менее трех признаков – у $34,2 \pm 2,7\%$.

Повторные пузырные заносы изучены недостаточно из-за того, что это заболевание встречается редко. Повторное возникновение пузырного заноса наблюдается только в 5% случаев. Количество пузырных заносов у одной женщины могут быть значительными. Различают два вида повторного пузырного заноса: последовательные пузырные заносы, если они следуют один за другим при очередных беременностях и чередующиеся пузырные заносы, когда в промежутке между ними наблюдаются другие исходы беременности. Последовательные пузырные заносы встречаются несравнимо чаще и составляют 87%. Если последовательный пузырный занос возникает сразу после первого, то в этом случае трудно отдифференцировать второй пузырный занос от злокачественных опухолей трофобласта, так как клиническая симптоматика сходна.

У больных с повторным пузырным заносом самопроизвольные выкидыши в анамнезе отмечались значительно чаще (у 49%), чем у больных с одним пузырным заносом (31%). Промежуток между пузырными заносами колебался от 5 мес. до 18 лет, но наиболее часто пузырный занос возникал повторно в течение первого года. Следует особо подчеркнуть, что ни у одной из женщин, перенесших более двух пузырных заносов, не было родов.

Приведенные данные свидетельствуют о стойкости гормональной патологии и, как следствие, снижение репродуктивной функции.

Прогноз при повторных пузырных заносах неблагоприятный, так как у этих больных чаще наблюдается метастазирование в легкие.

Дополнительные методы диагностики:

1. Ультразвуковое исследование используется для диагностики и проведения контроля за эффективностью лечения пузырного заноса.

2. Рентгенологический метод диагностики позволяет обнаружить изменения легких при проведении рентгенографии легких.

3. Исследование уровня хорионического гонадотропина (ХГ). При беременности ХГ в крови появляется на 8 сутки после оплодотворения. Максимальный уровень приходится на 60 сутки до 100 до 500 тыс. ед. Во втором триместре беременности количество ХГ снижается до 5-10 тыс. ЕД. Если удерживается высокий уровень после 12 недель, то можно заподозрить наличие ТБ.

4. Иммунохимический метод основан на определении трофобластического бета-глобулина (ТБГ) в сыворотке крови больных. При трофобластической болезни содержание его колеблется в пределах от 76% до 93%.

5. Гистологический метод диагностики позволяет определить морфологический

вариант трофобластической болезни. Диагностическим признаком пузырного заноса является обнаружение пузырьков.

Методика удаления пузырного заноса

Предложено несколько методов эвакуации ПЗ: медикаментозный, осуществляемый с помощью окситоцина и простагландина; инструментальный, т.е. кюретаж или вакуум аспирация; в исключительных случаях – оперативное вмешательство (надвлагалищная ампутация или экстирпация матки). Среди способов эвакуации ПЗ врач должен отдавать предпочтение наиболее щадящему.

Удаление ткани ПЗ не снимает у части больных риска развития в последующем ХК. ПЗ не только сам по себе опасен, но и в дальнейшем при повторных беременностях может стать причиной спонтанных аборт. С ПЗ связывают также риск потери репродуктивной функции в связи с выполнимым оперативным вмешательством по поводу маточных кровотечений, коагулопатией, возможностью перфорации во время выскабливания матки, а также присоединением вторичной инфекции, вынуждающей иногда прибегать к удалению матки как источника септического состояния больной.

Следовательно, необходимо различать риск пузырного заноса, который может реализовываться как до, так и после его эвакуации.

Показания к химиотерапии после эвакуации пузырного заноса.

С практической точки зрения, важно определить интервал наблюдения за больными после удаления ПЗ. Иначе говоря, необходимо знать, когда и в каких ситуациях проведение химиотерапии обязательно и при каких условиях можно от нее отказаться. Отправным моментом служит информация о сроках продолжающейся трофобластической активности по окончании нормальной беременности. Повышение содержания ХГ в сыворотке крови и моче спустя 4-8 нед. после завершения беременности родами указывает на продолжающуюся секрецию ХГ трофобластической тканью. После искусственного аборта и неосложненного ПЗ (без перехода в ХК) повышенная продукция ХГ обнаруживается на несколько дней позднее. Наряду с эти время снижения показателей ХГ зависит и от начальной концентрации. Так, если уровень ХГ достаточно высок, то требуется более длительный период для нормализации титра. Стабильная экскреция ХГ (до 25000 МЕ/л) свыше 4 недель вслед за эвакуацией ПЗ может указывать на высокую биологическую активность трофобласта и свидетельствовать о развитии ХК. Спонтанное снижение уровня ХГ и регресс заболевания в целом наблюдается в 80-90% случаев, хотя иногда для этого требуется до 4 месяцев и более. Контроль за уровнем ХГ в случаях регресса ПЗ должен производиться каждые 2 недели до полной нормализации титра, а далее через 2, 4 и 6 месяцев до окончания 2-го года после удаления ПЗ.

Основные показания к назначению химиотерапии могут быть сформулированы так:

1. Высокие показатели титра ХГ в течение 4-8 недель после удаления ПЗ (в сыворотке крови более 20000 МЕ/л, в моче – свыше 30000 МЕ/л), так как у этих больных существует угроза перфорации при прогрессирующем ПЗ или уже развившейся ХК;
2. Постоянное повышение уровня ХГ, наблюдаемое в любой отрезок времени после эвакуации ПЗ при 3-кратном исследовании в течение одного месяца;
3. Гистологическое подтверждение ХК после эвакуации пузырного заноса и (или) обнаружение метастазов.

На основании приведенных выше показателей, отражающих степень активности трофобласта в течение 4-8 недель вслед за эвакуацией ПЗ, можно выделить группу женщин, у которых наиболее высока опасность развития ХК и, следовательно, показания к проведению химиотерапии у них являются абсолютными. Сроки начала лечения при этом имеют решающее значение, так как удлинение интервала между эвакуацией ПЗ и началом химиотерапии повышает риск вероятности развития лекарственной резистентности. Это объясняет, почему профилактическая химиотерапия не у всех больных гарантирует предупреждение морфологической прогрессии ПЗ в ХК. В сообщениях по этому поводу говорится, что, несмотря на профилактическую химиотерапию, в последующем лечении нуждаются от 3% до 4,5% больных с ПЗ.

После эвакуации полного ПЗ инвазивный ПЗ отмечается у 15% и развиваются метастазы болезни у 4% пациенток. Признаками выраженной пролиферации являются: уровни ХГ более 100 000 мМЕ/мл; текалютеиновые кисты; чрезмерное увеличение размеров матки.

39.4 Хориокарцинома (клиника, диагностика и лечение)

Хориокарцинома (ХК) – злокачественная опухоль, возникающая преимущественно из элементов плодного яйца. Может развиваться из ворсин трофобласта (гестационная хориокарцинома) депортированных током крови.

Клетки материнского организма в развитии хориокарциномы участия не принимают. Редко хориокарцинома может возникать из зародышевых клеток (тератоидная хориокарцинома).

В 1976 г. Международный комитет по изучению ТО (тератоидная опухоль) принял классификацию, в которой сделана попытка сопоставить анатомическую распространенность опухолевого процесса с прогнозом заболевания, которая была усовершенствована в 1992 г. в г. Сингапуре.

Классификация ХК (FIGO, 1992).

Стадия 1 – опухоль в пределах матки:

- 1а – отсутствие факторов риска;
- 1б – наличие одного фактора риска;
- 1с – наличие двух факторов риска.

Стадия 2 – опухоль распространяется за пределы матки, но ограничена половыми органами:

- 2а – отсутствие факторов риска;
- 2б – наличие одного фактора риска;
- 2с – наличие двух факторов риска.

Стадия 3 – заболевание распространяется на легкие:

- 3а – отсутствие факторов риска;
- 3б – наличие одного фактора риска;
- 3с – наличие двух факторов риска.

Стадия 4 – прочие отдаленные метастазы (кроме легких):

- 4а – отсутствие факторов риска;
- 4б – наличие одного фактора риска;
- 4с – наличие двух факторов риска.

Факторы риска: 1. ХГ более 100000 мМЕ/мл.

2. Длительность заболевания более 6 мес. с момента предшествующей беременности.

Классификация ВОЗ подразделяет факторы риска, ассоциированные с данной опухолью, более детально и позволяет определять прогностическую вероятность, которая используется при назначении химиотерапии.

Шкала ВОЗ для определения риска развития резистентности (прогностические факторы)

Фактор риска	Количество баллов			
	0	1	2	4
Возраст	< 39	> 39		
Исход предшествующей беременности	ПЗ	Аборт	Роды	
Интервал*	< 4	4-6	7-12	> 12
Уровень ХГ (МЕ/мл)	< 103**	103-104	104-105	> 105
Наибольшая опухоль, включая опухоль матки	< 3	3-5	> 5	
Локализация метастазов		Селезенка почки	ЖКТ печень	Головной мозг
Количество метастазов		1-3	4-8	> 8
Предыдущая химиотерапия			1 препарат	2 и более цитостатиков

* – интервал между окончанием предыдущей беременности и началом химиотерапии.

** – низкий уровень ХГ может быть при трофобластических опухолях на месте плаценты.

Низкий риск – 4-7 баллов.

Высокий риск – 8 и более баллов.

Низкий и средний риск (4-7 баллов по шкале ВОЗ).

Клинику прогрессирующей хориокарциномы классически сформулировал M. Sanger (1893): профузные маточные кровотечения, лихорадка, прогрессирующее увеличение матки и ее бугристая форма, быстро нарастающая тяжелая анемия и кахексия, определяемые метастазы, одышка, кашель. Вследствие быстрого распространения опухолевого процесса с образованием отдаленных метастазов клиническая картина нередко зависит от поражения того или другого органа. У большинства больных первые признаки заболевания, которые часто остаются незамеченными, обусловлены поражением первичного очага – матки.

Кровотечения являются первым признаком ХК. По клиническому течению различаются наружные и внутрибрюшинные. Внутрибрюшинное кровотечение, вследствие разрыва матки опухолью, является грозным осложнением ХК. Наряду с кровотечением из половых путей или в промежутках между кровотечениями наблюдаются выделения

серозного характера, а позднее – гнойные. Вторым по частоте симптомом при ХК являются боли внизу живота и поясничной области. Боли непостоянные, ноющего характера, иногда иррадиирующие в нижние конечности. Боли внизу живота могут быть обусловлены прорастанием опухоли за пределы матки, а также наличием метастазов, расположенных в параметральной клетчатке. Боли в поясничной области обусловлены метастатическим поражением костной ткани позвонков. Несколько реже при ХК встречаются тошнота и рвота, которые являются проявлением общей интоксикации организма. Повышение температуры до 39 градусов также связано с интоксикацией организма. Появление кровохарканья указывает на метастатическое поражение легких.

Метастазирование. ХК характеризуется быстрым и бурным метастазированием. Метастазирует опухоль преимущественно гематогенным путем в легкие, влагалище, мозг, печень, реже в другие органы. Метастазы чаще возникают у больных, которым неоднократно производилось выскабливание полости матки. Наиболее частой локализацией метастазов ХК является легкие. В клинике при этом наблюдаются одышка, кровохарканье, кашель.

На втором месте по частоте метастазирования – влагалище. Основная локализация метастазов – нижняя треть влагалища, область уретрального валика. Метастазы небольших размеров протекают бессимптомно, обнаруживаются при осмотре влагалища в зеркалах и пальпаторно. Узлы, как правило, на широком основании, синюшного или багрового цвета, легко травмируются, при контакте кровоточат. Метастазы в головном мозге – тяжелое осложнение. Больных беспокоят головные боли, потеря сознания, эпилептические припадки. Иногда метастазы в мозг выявляют при вскрытии. В диагностике используют компьютерную или ЯМР томографию, радиоизотопное исследование, электроэнцефалографию.

Диагностика ХК. При выяснении анамнеза следует обратить внимание на повторные продолжительные маточные кровотечения которым предшествовала беременность (роды, аборты, пузырный занос). При гинекологическом осмотре у больных отмечается цианоз слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Очаги ХК во влагалище выглядят темно-вишневыми кровоточащими образованиями. Матка увеличена в размерах, поверхность ее бугристая, консистенция – неоднородная или мягковатая. Иногда определяется увеличение с обеих сторон придатков матки (лютеиновые кисты яичников).

Трофобластические опухоли, подобно нормальной плаценте, секретируют три гормона, свойственные беременности: хорионический гонадотропин, хорионический соматомаммотропин, хорионический тиреотропин. Каждому из трех плацентарных гормонов соответствует гипофизарный гормон с довольно близкими свойствами; для хорионического гонадотропина (ХГ) таким гормоном является лютеинизирующий (ЛГ). Ценным диагностическим методом при ТБ служит определение гонадотропных гормонов, которые вырабатываются опухолью. Для определения ХГ используют иммунологический и радиоиммунологический методы. Определение уровня экскреции ХГ является решающим в диагностике ХК при отсутствии гистологического подтверждения диагноза или при нечеткой гистологической картине, эктопическом либо интрамуральном расположении первичного очага, а также в диагностике рецидивов и метастазов. Гистологическое исследование соскоба из полости матки имеет свои трудности: при интрамуральном расположении ХК может не быть в соскобе клеток трофобласта. При послеродовом кровотечении и высоком титре ХГ часто ставят диагноз ХК, не производя выскаблива-

ние полости матки. При наличии же в соскобе фрагментов синцитио- и цитотрофобласта в различных сочетаниях определяют диагноз ХК.

При подозрении на ХК проводят определение в сыворотке трофобластического бета-глобулина как маркера трофобластических опухолей.

Рентгенологические методы исследования: к ним относятся рентгенография грудной клетки, которая проводится обязательно всем больным с подозрением на ХК для исключения метастазов в легких.

Согласно рентгенологической картине выделяют четыре варианта легочных метастазов трофобластических опухолей: 1) округлые множественные очаги поражения; 2) альвеолярные – в виде снежной пурги; 3) эмболизация сосудов вследствие тромбоза легочной артерии; 4) плевральный выпот. Множественные, округлые очаги метастатического поражения в легких встречаются чаще всего – в 70-94% случаев. Солитарное поражение легкого встречается редко. Часто такие метастазы клинически никак не проявляются.

Установление диагноза по рентгенологическим данным в таких случаях, особенно при отсутствии клинических проявлений ТБ, крайне затруднительны. Первоначально нередко ставят диагноз первичной опухоли легкого и характер заболевания распознается лишь только после торокотомии и гистологического исследования.

Ангиография предусматривает рентгенографию органов малого таза после предварительного введения в бедренную артерию контрастного вещества. Диагностика основана на выявлении изменений в существующих и вновь возникших патологических сосудах малого таза. По ангиограмме определяют локализацию, величину распространения опухоли.

Ультразвуковое исследование органов малого таза отличается высокой информативностью, простотой и позволяет выявить лютеиновые кисты яичников. При подозрении на ТБ на эхограмме отмечают увеличение размеров матки, отсутствие плода и наличие гомогенной, мелкозернистой ткани в матке.

Гистероскопия помогает уточнить диагноз, особенно при отрицательных данных гистологического исследования соскоба слизистой оболочки матки, а также может быть применима для контроля в процессе химиотерапии.

Лапароскопия целесообразна в комплексной диагностике для уточнения стадии заболевания.

Дифференциальный диагноз проводят с синцитиальным эндометритом, плацентарным полипом, беременностью, а ХК маточной трубы с внематочной (трубной) беременностью. В дифференциальной диагностике метастатического поражения легких при ХК и туберкулезе важную роль играют данные анамнеза и определение в моче ХГ.

Принципы и методы лечения трофобластической болезни

Планирование лечения больных трофобластической болезнью (ТБ) определяется не только морфологическим диагнозом, но и степенью выраженности клинических симптомов. Гистологическая верификация позволяет лишь уточнить форму заболевания, но не отражает степени распространения процесса. Так как метастазы могут быть и при отсутствии морфологических признаков злокачественности.

Выделенные патогенетические варианты хорионкарциномы (ХК) помогли уточнить подходы к проблеме ТБ. Желательно различить следующие патогенетические варианты: в первом из них заболевание развивается в связи с нормальной беременно-

стью, независимо от того, завершилась ли она родами, или была прервана (искусственно или самопроизвольно). Подобный путь развития ХК, т.е. без предшествующего пузырного заноса, отмечен у 58,2% больных. Заболевание в этих случаях характеризуется наиболее агрессивным течением, выраженной симптоматикой, длительным латентным периодом. Увеличение массы опухолевой ткани происходит не только за счет роста первичной опухоли, но и связано с появлением метастазов в различных органах. Это, в конечном итоге, сопровождается прогрессивным нарастанием концентрации ХГ в сыворотке крови и моче.

Второй вариант развития ХК, протекающий благоприятнее, принципиально отличный, с патогенетической точки зрения. Наблюдался у меньшего числа больных – 41,8%. У этих женщин ХК возникает на фоне патологической беременности, которая, главным образом, проявляется ПЗ (пузырный занос) и в значительно меньшем проценте случаев – предшествующей эктопической беременностью (трубной или овариальной). Существующие разновидности патологической беременности по своей сути являются фоновыми процессами, которые при определенных условиях могут трансформироваться в злокачественную форму трофобластической болезни, т.е. в хориокарциному.

Выделение патогенетических вариантов помогает наметить пути профилактики ХК. Наиболее сложно решать вопрос у больных с ХК при нормальной беременности, где связь с ПЗ отсутствует и наблюдается аналогичное по своей природе явление, когда роль предраковых изменений не прослеживается, а заболевание проявляется уже злокачественной опухолью.

Что касается ХК, развивающейся из ПЗ, то решение вопросов, связанных с диагностикой и профилактикой, позволит значительно уменьшить число случаев ХК в целом. Следовательно, лечение больных с трофобластическими опухолями следует планировать, исходя из особенностей патогенеза заболевания, его клинических и морфологических проявлений.

Химиотерапия. В связи с высокой чувствительностью ХК к химиопрепаратам ведущее значение в лечении приобрела химиотерапия. ХК является единственным видом злокачественных новообразований, которые могут быть излечены лекарственным методом даже при наличии множественных метастазов.

С лечебной целью монохимиотерапия применяется больным с I, II и III стадиями заболевания. Условия для применения монохимиотерапии:

- 1) длительность заболевания не более 6 месяцев (за исключением больных, у которых болезнь развивалась после родов);
- 2) небольшие размеры первичной опухоли матки;
- 3) метастазирующий ПЗ;
- 4) метастазы деструктирующего ПЗ;
- 5) единичные метастазы ХК в легкие при отсутствии опухоли в матке.

Лечение ослабленных больных, особенно в послеоперационном периоде, также лучше начинать с монохимиотерапии. Обычно применяют метотрексат в следующих режимах:

1. 15-20 мг per os или в/м № 5, СД 75-125 мг, интервал между курсами 7-10 дней.
2. 30-40 мг в/в 2 раза в неделю в течение 2-3 недель. Общая доза на курс с профилактической целью 120-160 мг, с лечебной 180-280 мг. Интервал между курсами 2-3 недели. Оценку эффективности производят после 3 курсов лечения. При

отсутствии эффекта метотрексат заменяют другим препаратом. Уменьшение метастазов в легких при лечении метотрексатом обычно наблюдается после 300-450 мг препарата.

Комбинированная химиотерапия показана при возникновении опухоли в период беременности и больших опухолях матки. Наиболее чаще в лечении ЖК используют следующие схемы полихимиотерапии:

Метотрексат 50 мг в/м 1, 3, 5, 7 дни;

Лейковорин через 30 часов после

Метотрексата 6 мг в/м 2, 4, 6, 8 дни с повторением курса с 14 дня + 3 профилактических курса;

Дактиномицин 500 мкг в/в струйно с антиэметиками с 1 по 5 дни.

Химиотерапия проводится под контролем определения ХГ 1 раз в неделю до нормализации, после нормализации 1 раз в 2 недели. УЗИ 1 раз в месяц, рентгенография легких 1 раз в месяц. Повторение курса с 14 дня + 3 профилактических курса. В случаях успешного первичного лечения больных при любой стадии и наступлении клинической ремиссии показана профилактическая химиотерапия метотрексатом по 15-20 мг внутрь или в/м 5 дней. Курсовая доза 75-125 мг интервал между курсами 7-10 дней.

Хирургическое лечение. Успехи химиотерапии в последние годы позволило резко сократить показания к хирургическому лечению ЖК. На сегодняшний день показания к оперативному лечению могут иметь место в основном, только в экстремальных ситуациях, когда имеется угроза жизни больной, что может быть связано с маточным кровотечением или возможностью возникновения внутрибрюшинного кровотечения из распадающегося узла в матке. Кроме того, операция может иметь место у больных старше 40 лет при наличии локализованной опухоли в матке.

Однако, обязательным условием в подобных случаях является проведение пред- и послеоперационной химиотерапии. Удаление матки в случае резистентности опухоли может быть допустимым, но это положение должно иметь строгие критерии и четкие показания, к которым относятся: отсутствие лечебного эффекта после проведения химиотерапии, о чем свидетельствует наличие опухоли в матке, которая значительно или вообще не изменяется в размерах при УЗИ мониторинге, а также стабилизация показателей ХГ на высоких цифрах, не имеющих тенденции к дальнейшему снижению.

Показания к оперативному лечению при ЖК можно сформулировать следующим образом:

- 1) кровотечение (наружное, внутрибрюшинное);
- 2) перфорация матки;
- 3) резистентность к химиотерапии;
- 4) опухоль плацентарного места.

Объем операции должен включать экстирпацию матки с трубами, вопрос о сохранении яичников, решается хирургом на месте, и, в случае отсутствия патологии с их стороны, оставление яичников вполне допустимо.

Наблюдение: После окончания лечения, в том числе профилактического, пациенты нуждаются дальнейшего строгого диспансерного наблюдения в специализированном онкологическом учреждении. Мониторинг этих больных должен проходить по следующим правилам: обязательное ведение менограммы, осмотр гинеколога, УЗТ

малого таза и контроль показателей ХГ ежемесячно в течение полугода. Если ранее были метастазы в легкие, то рентгенография грудной клетки выполняется 1 раз в 3 месяца в течение года, далее – по показаниям.

В ближайшее после излечения время беременность не рекомендуется в виду высокого риска рецидивирования ТБ. Больным, перенесшим ПЗ рекомендуется воздержаться от беременности в течение двух лет, а при ХК 3-4 года. Гормональная контрацепция не влияет на развитие рецидива заболевания и является методом выбора у большинства больных.

39.5 Использованная литература

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии: “Медицина”, М., 1989, 463 с.
2. Григорова Т.М. Трофобластическая болезнь: “Медицина”, М., 1985, 158 с.
3. Нечаева И.Д., Дильман В.М. Трофобластическая болезнь – Л.: Медицина, 1976.
4. Новикова Л.А., Григорьева Т.М. Хорионэпителиома матки. – М.: Медицина. 1968.
5. Толокнова Б.О. и др. Хориокарцинома матки.– М., 2000.
6. Glassburn J. R. et. al. Malignant tumors of the uterine corpus and trophoblastic diase. – N.Y.: Pergamone press, 1982.
7. Goldstein D.H., Berkowitz R.S. Gestational trophoblastic neoplasms. – Philadelphia: W.B. Saunders, Compani 1982. – 291 p.